

**Exhalations-Untersuchungen
über die Verwertung von
 ^{14}C -Glucose, ^{14}C -Fruktose
und ^{14}C -Xylit
beim Zwergschwein**

Inaugural-Dissertation

**zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg**

vorgelegt von Hansjosef Böhles aus Nürnberg



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548824_0079

Aus der Medizinischen Klinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. L. Demling

**Exhalations-Untersuchungen
über die Verwertung von
 ^{14}C -Glucose, ^{14}C -Fruktose
und ^{14}C -Xylit
beim Zwergschwein**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von **Hansjosef Böhles** aus Nürnberg



Dekan: Professor Dr. G. Koch
Referent: Professor Dr. G. Berg
Korreferent: Professor Dr. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 20. Juni 1972

INHALT:

I. EINLEITUNG

II. METHODIK

A. Gerät und Versuchsanordnung

1. Funktionsweise des Gerätes
2. Versuchsaufbau
3. Vorbereitung der Tiere
4. Narkose und Operationsmethode
5. Substanzen und Dosierung
6. Versuchsablauf
7. Methode der Blutauswertung

B. Auswertung der Registrierkurven

III. ERGEBNISSE

A. Ergebnisse ohne $^{14}\text{CO}_2/\text{CO}_2$ Quotientenbildung

1. Atmung von Glucose, Fruktose und Xylit
2. Atmung von Xylit 0,5 g/kg; Xylit 1,0 g/kg;
Xylit 1,5 g/kg;

B. Ergebnisse mit $^{14}\text{CO}_2/\text{CO}_2$ Quotientenbildung

C. Prozentuale Atmung der injizierten Aktivität

D. Analyse des Blutspiegelabfalls von ^{14}C -Xylit 1,5 g/kg

E. Xylit + Glucose; Xylit + Fruktose

F. Nebenfund an erkrankten Tieren

IV. DISKUSSION

V. ZUSAMMENFASSUNG

VI. LITERATURVERZEICHNIS

MEDIZIN UND ERNÄHRUNG

Ärztliche Monatsschrift
Organ der Internationalen
Gesellschaft für parenterale
Ernährung

Schriftleitung:
Prof. Dr. G. Berg, Erlangen
Dr. J. Papenberg, Heidelberg
Prof. Dr. K. Schreier, Nürnberg

Jg. 13/1972, Heft 1, S. 1–6

Exhalations-Untersuchungen über die Verwertung von ^{14}C -Glucose, ^{14}C -Fruktose und ^{14}C -Xylit beim Zwergschwein

Von G. Berg, H. Böhles, F. Wolf

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik der Universität
Erlangen-Nürnberg (Direktor: Professor Dr. L. Demling)

Zusammenfassung

1. Zwergschweinen wurde uniform markierte ^{14}C -Fructose, ^{14}C -Glucose und ^{14}C -Xylit injiziert, und anschließend das exhalierete $^{14}\text{CO}_2$ über 200 Minuten Dauer kontinuierlich gemessen und ausgewertet.
2. Nach Fructose- und Glucosegabe zeigte sich gegenüber Xylit ein rascherer Initialanstieg des abgeatmeten $^{14}\text{CO}_2$. Die exhalierten Gesamtaktivitäten über die Untersuchungsdauer von 200 Minuten liegen für Fructose bei 3 %, für Glucose bei 5,5 % und für Xylit bei 3,5 % der applizierten Dosis.
3. Die Verabreichung von 1,5 g Xylit/kg Schwein zeigte im Vergleich zu 1,0 g Xylit/kg Schwein keine bessere Verwertung.
4. Bei einer Kombination von Xylit + Fructose und Xylit + Glucose ergab sich eine gesteigerte Abatmung des aus markiertem Xylit stammenden $^{14}\text{CO}_2$. Die exhalierten Gesamtaktivitäten lagen für Xylit + Fructose bei 4,8 % und für Xylit + Glucose bei 3,8 % der applizierten Dosis.

Turnover of ^{14}C -Glucose, ^{14}C -Fructose and ^{14}C -Xylit in mini-pig by exhalation counting

1. Mini-pigs were injected intravenously, uniformly labelled ^{14}C -fructose, ^{14}C -glucose and ^{14}C -xylitol. Subsequently the exhaled $^{14}\text{CO}_2$ was measured continually over a period of 200 minutes and results evaluated.
2. After the administration of fructose and glucose a more rapid initial rise of the exhaled $^{14}\text{CO}_2$ was observed. The exhaled overall activities during the period of investigation of 200 minutes result in 3 % for fructose, 5.5 % for glucose and 3.5 % for xylitol of the applied dose.
3. The administration of 1.5 g xylitol per kg pig in comparison to 1.0 g xylitol per kg pig showed no better utilization.
4. A combination of xylitol + fructose and xylitol + glucose results in an increased exhalation of $^{14}\text{CO}_2$ originating from the labelled xylitol. The exhaled overall activities are 4.8 % for xylitol + fructose and 3.8 % for xylitol + glucose of the applied dose.

Key-Words: exhalation counting — mini pig — glucose — fructose — xylit

I. Einleitung

Das Endprodukt zahlreicher Stoffwechselvorgänge ist das Kohlendioxid. Es wird überwiegend abgeatmet. Das Ausmaß dieses abgeatmeten Kohlendioxids kann mit gewissen Einschränkungen Auskunft über die Größe des oxydativen

Stoffwechsels geben. Bringt man in den Stoffwechsel ^{14}C -markierten Kohlenstoff ein, so kann mit Hilfe des ^{14}C -markierten CO_2 die Umsatzrate der Ausgangssubstanz bestimmt werden.

Erste Resultate über den Umsatz von Fruktose und Glucose liegen bereits vor (7). Im vorliegenden Zusammenhang sollte das Verhalten dieser Substanzen im Vergleich zum Polyalkohol Xylit untersucht werden, der seit einiger Zeit für die orale und parenterale Ernährung benutzt wird. Als Indikator für den Umsatz von Fruktose, Glucose und Xylit wurden uniform ^{14}C -markierte Substrate verwendet.

Im einzelnen wurden folgende Fragen untersucht:

1. Wie schnell erscheint Xylit im Vergleich zu Glucose und Fruktose in Form von CO_2 in der Exhalationsluft?
2. Wieviel Prozent der injizierten Aktivität werden in einem bestimmten Zeitraum abgeatmet?
3. Ist die beobachtete Umsatzgeschwindigkeit von Xylit dosisabhängig?
4. Wie verhält sich der Xylitumsatz bei gleichzeitiger Belastung des Stoffwechsels durch Glucose oder Fruktose?

II. Methodik

Gerät und Versuchsanordnung

Das Exhalationsmeßgerät¹ (3) wurde aus vorgegebenen Grundbausteinen in eigener Regie zu einer, für die Versuche geeigneten Einheit zusammengestellt. Bei Firma Friesseke & Höpfner, Erlangen, wurde es überprüft und geeicht.

Versuchsaufbau

Die Untersuchungen wurden an Zwergschweinen vorgenommen². Zum Nachweis der $^{14}\text{CO}_2$ -Aktivität in der Atemluft wurde eine luftdicht verschließbare Kammer konstruiert. Die Größe der Kammer wurde der der Tiere so weit wie möglich angepaßt, um den Totraum möglichst klein zu halten (Maße: 25 cm breit, 40 cm hoch, 50 cm lang).

¹ Exhalationsmeßgerät FHT 50 Friesseke & Höpfner GmbH Erlangen

² Aus dem Tierversuchsgut der Universität Göttingen

Vorbereitung der Tiere

Alle Substanzen wurden intravenös verabreicht. Da während der Applikation der Lösung das Schwein schon im ungestörten, abgeschlossenen System sein sollte, haben wir operativ einen Teflon-Dauerkatheter gelegt.

Narkose und Operationsmethode

Nach Allgemeinanästhesie mit „Hypnotic“³ wurde die Präparation und venae sectio der Vena femoralis vorgenommen und ein Katheter (Durchmesser: 2 mm) bis in die untere Hohlvene vorgeschoben. Das äußere Ende des Katheters wurde subkutan über die Leistengegend bis zum Nacken gelegt und dort herausgeführt. Durch diese Anordnung wird eine Beschädigung durch das Tier weitgehend vermieden. Der Katheter wurde durch eine Heparin- (1 : 10 verdünnt) -Plombe durchgängig gehalten. Die Heparinplombe wurde täglich erneuert. Außerdem wurden die Schweine zur Infektionsprophylaxe mit Totocillin abgeschirmt (Dosierung: 0,5 g/die).

Substanzen und Dosierung

Alle Schweine erhielten ca. 24 Stunden vor Versuchsbeginn ihr letztes Futter; danach nur noch Wasser. Vor Versuchsbeginn wurden alle Tiere gewogen, um eine gewichtsbezogene Dosierung der Substanzen vornehmen zu können. Verabreicht wurden 3 Mikrocurie pro kg Schwein; dies entsprach, bezogen auf Xylit, mit seiner spezifischen Aktivität von 3,1 Millicurie/mM pro kg Schwein ca. 0,13 mg Xylit-Substanz.

Der Applikation von 15 Mikrocurie (entsprechend einem durchschnittlichen Gewicht von 5 kg) entsprach eine Xylitsubstanzmenge von ca. 0,69 mg. In einigen Versuchen wurde inaktives Substrat verabreicht. (Fruktose: 2,8 Millicurie/mM; Glucose 3,0 Millicurie/mM).

Deshalb wurde in den Grundversuchen 1,5 g Glucose bzw. Fruktose bzw. Xylit pro kg Schwein zusätzlich als inaktives Substrat verabreicht. Die Konzentration der Glucose- und Fruktoselösung betrug 10 %; die der Xylitlösung 40 %. In der Xylitreihe erhielten die Versuchstiere zusätzlich 0,5

³ Hypnotic Janssen, Beerse/Belgien; (zur Zeit der Versuche noch nicht im Handel)

bzw. 1,0 g/kg Körpergewicht, um Aufschluß über eventuelle konzentrationsabhängige Stoffwechselleistungen zu geben.

Versuchsablauf

1. Der 0-Effekt, der vor Versuchsbeginn vom Exhalationsmeßgerät aufgezeichnet wurde, lag bei durchschnittlich 1000 Impulse/Min. Er wurde mit Hilfe des Impulsgenerators auf ca. 60–100 Impulse/Min. gesenkt. Ein weiteres Absenken des 0-Effektes bringt keine größere Meßgenauigkeit, da bei einer Impulszahl von ca. 1000 pro Minute der statistische Fehler bei ca. 60 Impulsen pro Minute liegt, und damit eine Abgrenzung der Meßrate von dem statistischen Fehler nicht mehr möglich ist.

2. Das Versuchstier wird in die Meßkammer gebracht und der Katheter luftdicht aus der „box“ herausgeführt. Mit Gewöhnung des Tieres an die neue Umgebung pendelt sich der CO_2 -Wert in der Atemluft auf einen Durchschnittswert ein.

3. Zum Zeitpunkt t_1 erfolgt die Injektion des unmarkierten Substrates.

4. Im unmittelbaren Anschluß, zum Zeitpunkt t_2 , wurde das markierte Substrat, gelöst in physiol. Kochsalzlösung, verabreicht.

5. Alle später angegebenen Zeitwerte beziehen sich auf den Zeitpunkt t_2 , der bei der Auswertung gleich 0 Minuten gesetzt wird.

Für die Versuche waren acht Schweine verfügbar. Zur Beurteilung unter Normalbedingungen wurden nur Meßdaten solcher Tiere ausgewertet, die sich ruhig verhielten und bei denen keine anderen Komplikationen eintraten (Infektionen, herausgerissene Katheter, usw.).

Da nicht in allen Fällen die Voraussetzungen gegeben waren, resultiert eine unterschiedliche Zahl von Tieren in der jeweiligen Auswertung der Versuchsreihen.

Glucose

Fruktose

Xylit 1,5

Xylit 1,0

Xylit 0,5

Ergebnisse von 8 Tieren,

Ergebnisse von 7 Tieren,

Ergebnisse von 6 Tieren,

Ergebnisse von 4 Tieren,

Ergebnisse von 5 Tieren.

Die Meßergebnisse beziehen sich auf eine ausgewertete Versuchsdauer von 200 Minuten.

Da an jedem Tier der Umsatz aller Substrate geprüft werden sollte, war es notwendig, den zeitlichen Abstand zu ermitteln, zu dem die Aktivität in der Exhalationsluft zum Ausgangswert zurückgekehrt war. Hierzu wurde nach Gabe von 3 Mikrocurie Xylit/kg Schwein täglich die Abatmung von $^{14}\text{CO}_2$ registriert. Am dritten Tag nach der Injektion des markierten Xylits war die Impulszahl pro Minute wieder auf Werte um den 0-Effekt abgesunken, der ca. bei 1000 Impulsen/Minute lag.

Aufgrund dieser Werte wurde jedes Schwein nach zweitägiger Pause zu einem weiteren Versuch verwendet.

Zusätzliche Untersuchungen des Zuckerspiegels im Blut

Zusätzliche orientierende Blutspiegelbestimmungen der verabreichten Substrate sollten Aufschluß über die während des Versuches auftretenden Konzentrationen im Blut geben. Das Serum wurde mit einem handelsüblichen Flüssigkeitsszintillationszähler⁴ gemessen. Hierzu mußten 0,2 ml Serum in 10 ml des Lösungsvermittlers „Insta-Gel“⁵ gelöst werden. Der Flüssigkeitszähler wurde mit einer ^{14}C -Toluol-Lösung geeicht.

Auswertung der Registrierkurven

Die erhaltenen Kurven wurden bis zur 200. Versuchsminute ausgewertet. Die Auswertung erfolgte nach verschiedenen Gesichtspunkten:

1. Es wurde der Quotient $^{14}\text{CO}_2/\text{CO}_2$ aus den abgeatmeten Aktivitäten gebildet. Durch diese Quotientenbildung können alle erhaltenen $^{14}\text{CO}_2$ -Impulse auf den aktuellen CO_2 -Wert bezogen werden. Dadurch sind die $^{14}\text{CO}_2$ -Kurven miteinander vergleichbar. Sie sind jedoch nur relativ miteinander vergleichbar, weil man bei der Beurteilung jeder Kurve den Erregungs-, Bewegungs- usw. -Zustand berücksichtigen müßte, was nicht möglich ist. Die verschiedenen Zustandsbilder werden zum Teil in der unterschiedlichen Wertestreueung reflektiert.

2. Die erhaltenen Impulswerte wurden in halblogarithmischer Form aufgetragen (Ordinate mit log. Unterteilung), um eine bessere Übersehbarkeit exponentieller Abläufe zu

⁴ Tri-Carb Liquid Scintillation Spectrometer (Packard)

⁵ Insta-Gel TMEmulsifier (Packard)

erhalten. Durch das Maximum des Kurvenablaufes wurde eine Parallele zur Abszisse bis zum Schnittpunkt mit der Ordinate gezeichnet. Anschließend wurden in 10minütigen Intervallen die Differenzen zwischen dieser Geraden und dem entsprechenden Kurvenpunkt gebildet. Die Punkte ergaben im halblogarithmischen Raster eine Gerade, die zur Ermittlung der Halbwertszeit des näherungsweise spiegelbildlich exponentiellen Anstiegs der exhaliierten Aktivität diente.

Zur Ermittlung der Halbwertszeit des abfallenden Kurventeils wurde die best angenäherte Gerade durch die Punkte des abfallenden Kurventeils gelegt.

3. Damit die Halbwertszeiten der beiden Hexosen und des Polyalkohols Xylit vergleichbar werden, war die Darstellung der Mittelwertskurven der Impulsraten und die anschließende Ermittlung der Halbwertszeiten erforderlich.

Zur statistischen Prüfung wurden

a) die einzelnen Mittelwerte und ihre Vertrauensgrenzen bestimmt,

b) die Mittelwerte der Halbwertszeiten des abfallenden Kurventeils und ihre Streuung errechnet,

c) mittels des Tests von *Kruskal* und *Wallis* die erhaltenen Mittelwerte des Kurvenabfalls miteinander verglichen und hinsichtlich der Signifikanz der Unterschiede überprüft.

4. Zur Berechnung der exhaliierten Gesamt- $^{14}\text{CO}_2$ -Aktivität wurden die während der Versuchsdauer von der Integrierereinheit gesetzten Markierungen addiert und zu verschiedenen Zeitpunkten in % der verabfolgten Aktivität aufgetragen.

Die zwischen je zwei Integrationseinheiten abgeatmete Aktivität beträgt das Doppelte des jeweiligen Meßbereichs.

III. Ergebnisse

A. Ergebnisse ohne $^{14}\text{CO}_2/\text{CO}_2$ Quotientenbildung

1. Abatmung von Glucose, Fructose und Xylit (s. Abb. 1a–c)

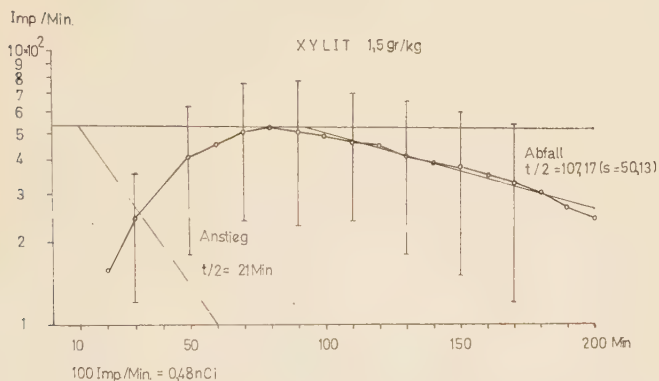


Abb. 1a: Mittelwertskurve ($n=6$) der $^{14}\text{CO}_2$ -Exhalation nach Injektion von ^{14}C -Xylit (1,5 g/kg).

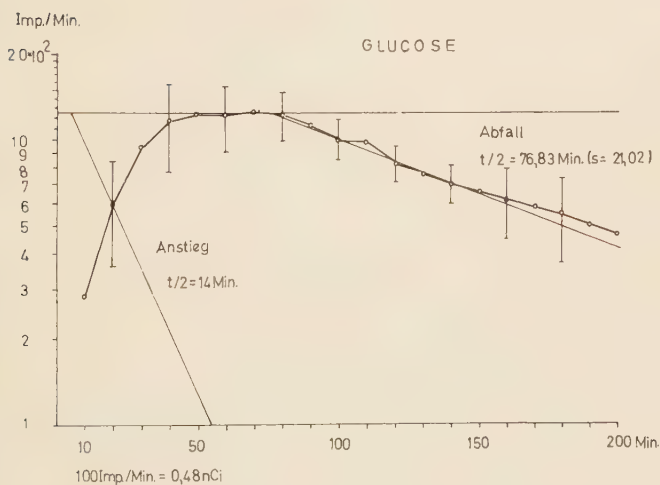


Abb. 1b: Mittelwertskurve ($n=8$) der $^{14}\text{CO}_2$ -Exhalation nach Injektion von ^{14}C -Glucose.

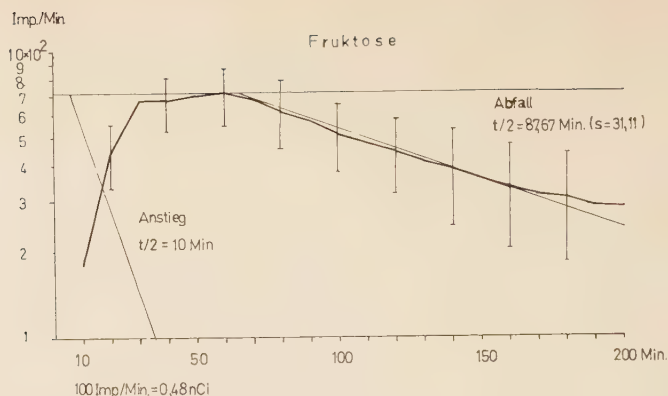


Abb. 1c: Mittelwertskurve (n=7) der $^{14}\text{CO}_2$ -Exhalation nach Injektion von ^{14}C -Fructose.

a) Zeitpunkt des Erscheinens der Aktivität in der Exhalationsluft

Untersucht man die Kurven daraufhin, wann die erste Aktivität in der Atemluft zu verzeichnen ist, so findet man folgende Durchschnittswerte:

Fructose	1,5 g/kg nach	5–6 Minuten (n = 7)
Glucose	1,5 g/kg nach	6–7 Minuten (n = 8)
Xylit	1,5 g/kg nach	8 Minuten (n = 6)

b) Kurvenanstieg

Glucose und Fructose zeigen gegenüber Xylit 1,5 g/kg einen rascheren Aktivitätsanstieg in der Exhalationsluft. Die Halbwertszeit des näherungsweise spiegelbildlich exponentiellen Anstiegs ergibt aus den Mittelwertskurven:

für Fructose	10 Minuten,
für Glucose	14 Minuten,
für Xylit 1,5 g/kg	21 Minuten.

c) Kurvenmaximum

Glucose und Fructose erreichen ihr Abatmungsmaximum um die 60. Versuchsminute. Xylit 1,5 g/kg erreicht sein Abatmungsmaximum um die 80. Versuchsminute.

Die Impulsraten im Maximum liegen für:

Glucose	bei 1250 Imp./Min. $\triangleq$ 0,042 % der geg. Akt.
Fructose	bei 710 Imp./Min. $\triangleq$ 0,022 % der geg. Akt.
Xylit 1,5 g/kg	bei 530 Imp./Min. $\triangleq$ 0,019 % der geg. Akt.

d) Kurvenabfall

Der abfallende Teil der Kurve wurde bis zur 200. Versuchsminute ausgewertet. Mittels der durch den abfallenden

den Kurventeil gelegten best genäherten Geraden wurde die Halbwertszeit des Aktivitätsabfalls in der Exhalationsluft bestimmt.

Aus den Mittelwertskurven ergaben sich folgende Halbwertszeiten:

für Glucose 76,82 Min. $\pm$ 21,02 Min.,

für Fructose 87,67 Min. $\pm$ 31,11 Min.,

für Xylit 1,5 g/kg 107,17 Min. $\pm$ 50,13 Min.

Wegen der zu geringen Versuchszahl konnte eine Signifikanz dieser Unterschiede nicht ermittelt werden.

2. Abatmung von Xylit 0,5 g/kg, Xylit 1,0 g/kg und Xylit 1,5 g/kg (s. Abb. 2).

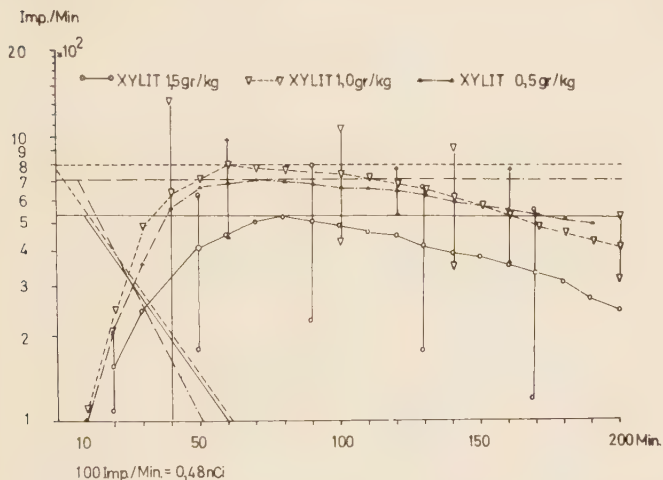


Abb. 2: Mittelwerte der $^{14}\text{CO}_2$ -Exhalationskurven nach Injektion von ^{14}C -Xylit 1,5 g/kg (n=6), ^{14}C -Xylit 1,0 g/kg (n=4), ^{14}C -Xylit 0,5 g/kg (n=5).

Nach Injektion von 1,5 g/kg Xylit ergibt sich gegenüber den Xylitdosisierungen 0,5 g/kg und 1,0 g/kg ein niedrigeres Abatmungsniveau.

a) Kurvenanstieg

Als Halbwertszeit des näherungsweise spiegelbildlich exponentiellen Anstiegs der exhalierten Aktivität ergibt sich bei den drei unterschiedlichen Substratkonzentrationen von Xylit aus den Mittelwertskurven:

Xylit 0,5 g/kg 15 Minuten,

Xylit 1,0 g/kg 21 Minuten,

Xylit 1,5 g/kg 21 Minuten.

b) Kurvenmaximum

Das Abatmungsmaximum wird bei Xylit 0,5 g/kg und Xylit 1,0 g/kg nach 70 Minuten und bei Xylit 1,5 g/kg nach 80 Minuten erreicht. Die Impulsraten im Maximum liegen für:

Xylit 0,5 g/kg bei 700 Imp./Min. $\triangleq$ 0,023 % der geg. Akt.

Xylit 1,0 g/kg bei 790 Imp./Min. $\triangleq$ 0,023 % der geg. Akt.

Xylit 1,5 g/kg bei 530 Imp./Min. $\triangleq$ 0,019 % der geg. Akt.

c) Kurvenabfall

Der abfallende Teil der Kurve wurde ebenfalls bis zur 200. Versuchsminute ausgewertet.

Aus den Mittelwertskurven ergab sich folgende Halbwertszeit:

für Xylit 0,5 g/kg 203,4 Min. $\bar{s}$ 139,23 Min.,

für Xylit 1,0 g/kg 133,0 Min. $\bar{s}$ 74,24 Min.,

für Xylit 1,5 g/kg 107,17 Min. $\bar{s}$ 50,13 Min.

Aufgrund der zu geringen Versuchszahl und der breiten Streuung konnte eine Signifikanz der Unterschiede nicht ermittelt werden.

B. Ergebnisse mit $^{14}\text{CO}_2/\text{CO}_2$ -Quotientenbildung (siehe Abb. 3)

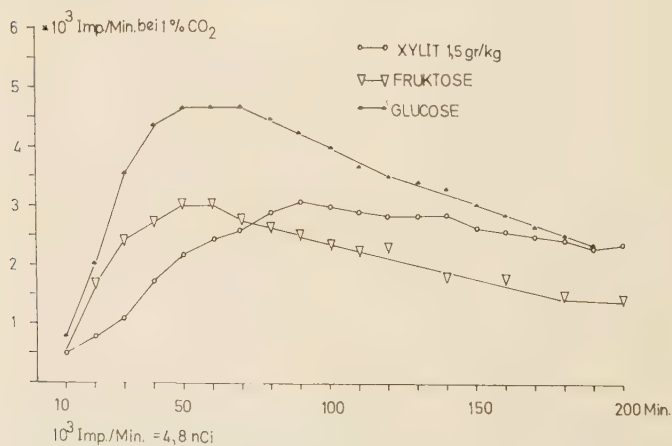


Abb. 3: Mittelwerte der $^{14}\text{CO}_2$ -Exhalationskurven von Glucose, Fructose und Xylit 1,5 g/kg, bezogen auf 1 % CO_2 -Gehalt der Exhalationsluft. Glucose und Fructose zeigen gegenüber Xylit einen steileren Initialanstieg. Glucose und Fructose erreichen ihr Abatmungsmaximum um die 50. Versuchsminute. Xylit erreicht sein Abatmungsmaximum um die 90. Versuchsminute.

Die als Quotient $^{14}\text{CO}_2/\text{CO}_2$ aufgetragenen Einzelwerte ergeben Kurven, die sich auf einen CO_2 -Gehalt von 1 % der Exhalationsluft beziehen.

Hierbei wurden besondere Aktivitätsschwankungen im Kurvenverlauf, die sich aufgrund eines besonderen Erregungs- oder Bewegungszustandes der Tiere ergaben, geglättet.

a) Kurvenanstieg

Glucose und Fruktose zeigen gegenüber Xylit auch hier einen rascheren Aktivitätsanstieg in der Exhalationsluft.

b) Kurvenmaximum

Fruktose und Glucose erreichen ihr Abatmungsmaximum um die 50. (60.) Versuchsminute. Xylit 1,5 g/kg erreicht sein Maximum um die 90. (80.) Versuchsminute.

Die auf 1 % CO_2 bezogenen Impulsraten im Maximum liegen für:

Glucose	bei 4650 Imp./Min.,
Fruktose	bei 3000 Imp./Min.,
Xylit	bei 3000 Imp./Min.

C. Prozentuale Abatmung der injizierten Aktivität

In der Abbildung ist auf der Ordinate die Abatmung in Prozent der eingegebenen Dosis aufgetragen. Auf der Abszisse die Zeit in Minuten. Auch hier erfolgte die Auswertung bis zur 200. Versuchsminute. Aufgezeichnet sind die Mittelwerte der für jedes Schwein errechneten prozentualen Abatmung von Glucose, Fruktose und Xylit 1,5 g/kg.

Bis zum Gleichgewichtspunkt der Exhalationskurve wurde von der Glucose ca. 1,8 %, von der Fruktose ca. 1,2 % (60. Minute) und von Xylit 1,5 g/kg 1,1 % (80. Minute) der verabreichten Gesamtaktivität abgeatmet. Glucose zeigt die stärkste Abatmung. Die während der Versuchsdauer von 200 Minuten abgeatmete Gesamtaktivität beträgt im Mittel für Glucose 5,5 %, für Fruktose gering unter 3 % und für Xylit 1,5 g/kg 3 % der verabfolgten Gesamtaktivität.

Bei ca. 170 Minuten schneidet die leicht abfallende Mittelwertskurve von Fruktose die für Xylit erhaltene Kurve.

Die prozentuale Abatmung von Xylit beträgt nach zusätzlicher Gabe von 1,5 g/kg Fruktose nach 200 Versuchsminuten ca. 4,8 % und nach zusätzlicher Gabe von 1,5 g/kg Glucose ca. 3,8 % der verabfolgten Gesamtaktivität.

D. Ergebnis der Analyse des Blutspiegelabfalls von Xylit 1,5 g/kg

Aus technischen Gründen konnte nur von 2 Tieren bei Belastung mit Xylit 1,5 g/kg Blut entnommen und ausgewertet werden. Die erhaltenen Kurven wurden in ein halblogarithmisches Raster eingezeichnet. Die Kurven zeigen einen doppelt exponentiellen Abfall.

Die Halbwertszeit der schnelleren Komponente betrug 13 Minuten ($K_1 = 0,053$).

Die Halbwertszeit der langsameren Komponente betrug 106 Minuten ($K_2 = 0,0065$).

$$K = \frac{0,693}{HWZ}$$

Nach 10 Versuchsminuten konnten ca. 2000 dpm festgestellt werden.

Nach 200 Versuchsminuten wurden noch 200 dpm registriert.

E. Xylit + Glucose; Xylit + Fruktose (s. Abb. 4a, 4b)

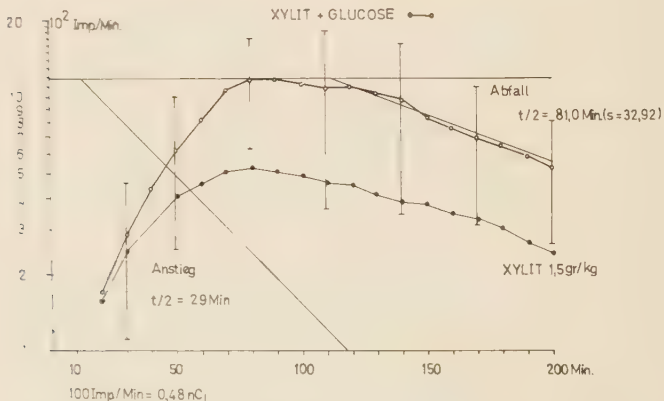


Abb. 4a: Vergleich der Mittelwertskurve der $^{14}\text{CO}_2$ -Exhalation nach Injektion von Xylit + Glucose ($n=4$) mit der Mittelwertskurve der $^{14}\text{CO}_2$ -Exhalation nach Gabe von Xylit 1,5 g/kg.

Wird ^{14}C -Xylit zusammen mit Glucose verabfolgt, so ergibt sich gegenüber Xylit 1,5 g/kg eine höhere Abatmungsintensität.

In Nebenversuchen wurde zusätzlich zur Xylitaktivität von 3 Mikrocurie/kg Schwein + 1,5 g/Xylit/kg Schwein eine Belastung durch Fruktose bzw. Glucose vorgenommen.

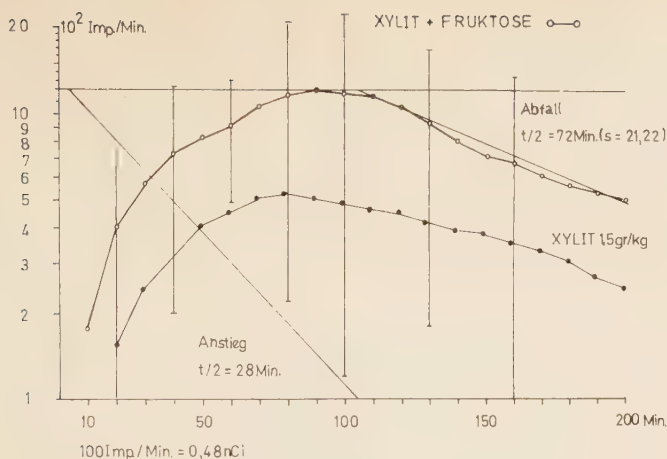


Abb. 4b: Vergleich der Mittelwertskurve der $^{14}\text{CO}_2$ -Exhalation nach Injektion von Xylit + Fruktose ($n=3$) mit der Mittelwertskurve der $^{14}\text{CO}_2$ -Exhalation nach Gabe von Xylit 1,5 g/kg. Wird ^{14}C -Xylit zusammen mit Fruktose verabfolgt, so ergibt sich gegenüber Xylit 1,5 g/kg ein höheres $^{14}\text{CO}_2$ -Abatmungsniveau.

Fruktose bzw. Glucose würden ebenfalls 1,5 g/kg Schwein dosiert.

Beide Kurven haben sich aus folgenden Versuchsmengen ergeben:

Xylit + Glucose $n = 4$

Xylit + Fruktose $n = 3$

a) Kurvenanstieg

Die Halbwertszeit des näherungsweise spiegelbildlich exponentiellen Anstiegs der exhalierten Aktivität ergibt sich aus der Mittelwertskurve für:

Xylit + Glucose 29 Minuten,

Xylit + Fruktose 28 Minuten.

Bei einem Vergleich des Anstieges der Mittelwertskurve Xylit + Fruktose mit Xylit 1,5 g/kg (s. o.) wurde folgende Irrtumswahrscheinlichkeit ermittelt: $0,05 > p > 0,025$.

b) Kurvenmaximum

Das Abatmungsmaximum wird bei Xylit + Fruktose nach 90 Minuten, bei Xylit + Glucose nach 80 Minuten erreicht.

Bemerkenswert gegenüber Xylit 1,5 g/kg ist die von Xylit + Glucose und Xylit + Fruktose etwa gleichhohe Im-

pulsrate im Maximum von ca. 1200 Imp./Min. Bei Xylit 1,5 g/kg wurden nur 530 Imp./Min. erreicht.

Xylit + Glucose 1200 Imp./Min. $\triangleq$ 0,034 % der geg. Akt.
 Xylit + Fruktose 1200 Imp./Min. $\triangleq$ 0,035 % der geg. Akt.
 Xylit 1,5 g/kg 530 Imp./Min. $\triangleq$ 0,019 % der geg. Akt.

Untersuchungen mit höherer Aktivitätsdosierung (die bisher aus strahlenschutztechnischen Gründen nicht möglich waren) müssen die bis jetzt qualitativen Beobachtungen ergänzen.

F. Nebenfund an erkrankten Tieren (s. Abb. 5)

Bei zwei Tieren konnte eine Infektion der Operationswunde in der Leistenbeuge nicht verhindert werden. Aus der Infektion entwickelte sich eine handtellergroße Gangrän.

Bei einem Tier ergab der durchgeführte Versuch mit 1,5 g/kg Xylit eine Impulsrate von 1500 Imp./Min. gegenüber 530 Imp./Min. im Maximum der Mittelwertskurve.

Bei dem anderen Tier ergab der durchgeführte Versuch mit 1,0 g/kg Xylit eine Impulsrate von 1300 Imp./Min. gegenüber 790 Imp./Min. im Maximum der Mittelwertskurve.

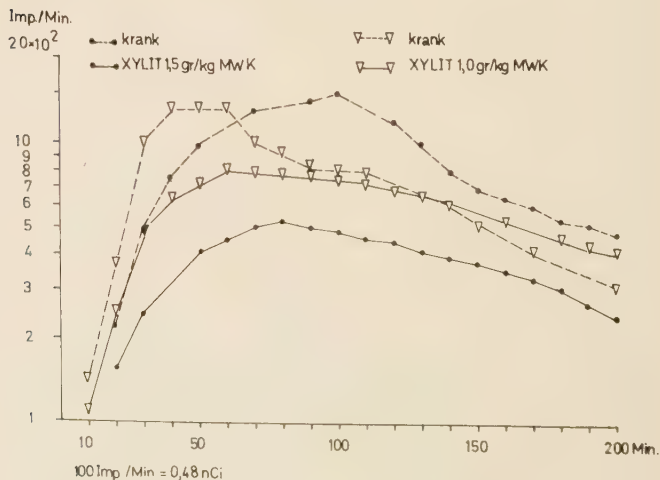


Abb. 5: $^{14}\text{CO}_2$ -Exhalationskurven, erhalten bei Tieren mit ausgedehnter Gangrän der Leistenbeuge, im Vergleich zu den entsprechenden $^{14}\text{CO}_2$ -Mittelwertskurven.

Gegenüber den Mittelwerten zeigen die erkrankten Tiere eine gesteigerte Abatmungsintensität von $^{14}\text{CO}_2$.

Bei beiden Versuchen lag der CO₂-Spiegel im Normalbereich.

Xylit 1,5 g/kg normal 530 Imp./Min. $\triangleq$ 0,019 ‰ der geg. Akt.

Xylit 1,5 g/kg krank 1500 Imp./Min. $\triangleq$ 0,054 ‰ der geg. Akt.

Xylit 1,0 g/kg normal 790 Imp./Min. $\triangleq$ 0,023 ‰ der geg. Akt.

Xylit 1,0 g/kg krank 1300 Imp./Min. $\triangleq$ 0,039 ‰ der geg. Akt.

IV. Diskussion

Die im Exhalationsversuch ermittelten Halbwertszeiten gestatten keine Aussage über den Gesamtstoffwechsel. Sie reflektieren nur dessen oxydativen Anteil. Die beobachteten Unterschiede in den Halbwertszeiten sprechen für einen verschiedenen großen Anteil der Oxydation am Gesamtstoffwechsel von Glucose, Fruktose und Xylit. Die nur aus Gründen der Vollständigkeit ausgewerteten Blutproben ($n = 2$) nach Injektion von 3 Mikrocurie ¹⁴C-Xylit/kg + 1,5 g/kg unmarkierten Xylit ergaben für den initialen, schnellen Anteil des Blutabfalls eine Halbwertszeit von 13 Minuten.

Die abgeatmete Gesamtmenge, in Prozent der Dosis ist absolut gesehen gering. Die entsprechenden, in der Literatur angegebenen Werte beim Menschen und bei der Ratte (1, 8, 10) liegen über den aus dem Exhalationsversuch beim Schwein berechneten Werten. Aus der Literatur geht hervor, daß bei einer Xylitdosierung zwischen 0,5 g/kg Körpergewicht und 1,0 g/kg Körpergewicht eine Verwertungs-minderung eintritt (4). Die bei Zwergschweinen verwendete Xylitdosierung von 0,5 g/kg; 1,0 g/kg und 1,5 g/kg sollte ein Modell darstellen, welches ortende Daten über die Verwertung von Xylitdosen zwischen 0,5 g/kg und 1,5 g/kg Xylit liefert.

Die Frage nach einer dosisabhängigen Xylitverwertung wurde von Strack u. Mitarb. (9) am Kaninchen untersucht. Die Bestimmung der Plasmakonzentration und die daraus berechnete Totalclearance zeigen, daß zwischen 0,5 g/kg/Std. und 0,75 g/kg/Std. Xylit eine Grenze der Umsatzkapazität erreicht wird. In ähnlichen Versuchen am Kaninchen erhielten Igarashi u. Mitarb. (6) bei einer Infusionsgeschwindigkeit von 0,38 g/kg/Std. und bei 0,68 g/kg/Std. einen konstanten Blutspiegel von Xylit. Bei Steigerung der Dosis auf 1,2 g/kg/Std. ergaben sich stark erhöhte Blutwerte, als Zeichen dafür, daß die Umsatzkapazität überschritten war.

Beim Menschen wurde die Umsatzkapazität zu rund 0,5 g/kg/Std. bestimmt (4). Die Ursache für den erschwerten Stoffumsatz bei höheren Konzentrationen ist unbekannt. Diskutiert wird eine Hemmung der Polyoldehydrogenase (5, 11) durch hohe Xylitkonzentrationen.

Die folgenden Untersuchungen zeigen einen deutlichen Unterschied zwischen der Abatmungsintensität bei den Substratkonzentrationen 0,5 g/kg und 1,0 g/kg Xylit auf der einen Seite und bei der Substratkonzentration von 1,5 g/kg Xylit auf der anderen Seite. Die Intensität der $^{14}\text{CO}_2$ -Exhalation bei der Substratkonzentration von 1,5 g/kg liegt deutlich unter der der beiden anderen Substratkonzentrationen.

Abbildung 6 zeigt, daß mit steigender Substratkonzentration eine „Verdünnung“ der ^{14}C -Xylitmenge eintritt. Um einen rechnerischen Ausgleich zu bilden, soll ^{14}C -Xylit zu unmarkiertem Xylit im Verhältnis 3 Mikrocurie/kg zu 0,5 g/kg Xylit stehen. Das heißt, es werden die $^{14}\text{CO}_2$ -Exhalationskurven miteinander verglichen, nachdem ihre Werte durch Verdoppelung bzw. Verdreifachung auf das Verhältnis 3 Mikrocurie/kg zu 0,5 g/kg Xylit bezogen wurden.

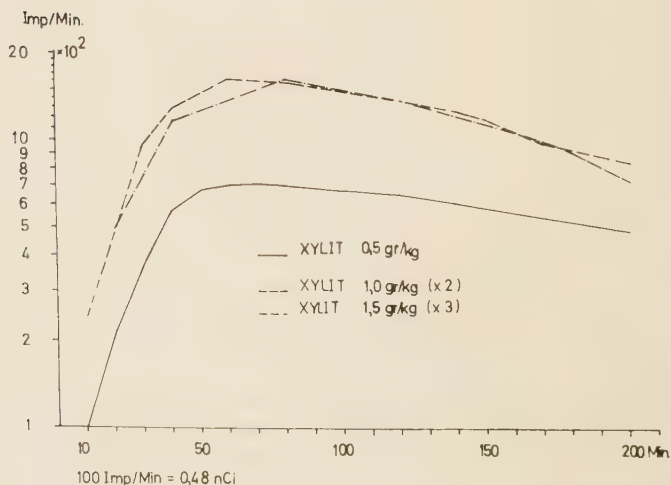


Abb. 6: Mittelwerte der Exhalationskurven von Xylit 1,5 g/kg, Xylit 1 g/kg und Xylit 0,5 g/kg. Die Werte wurden berechnet auf das Verhältnis von Xylit 0,5 g/kg zu 3 Mikrocurie/kg Körpergewicht.

Abbildung 6 zeigt, daß sich die Kurve der Substratkonzentration 1,5 g/kg Xylit auf die Kurve der Substratkonzentration 1,0 g/kg Xylit projiziert.

Aus diesen Daten läßt sich ableiten, daß die Umsatzkapazität von Xylit beim Schwein im Bereich um 1,0 g/kg Xylit liegt.

K. H. Bässler und H. Bickel (2) haben in Rattenversuchen gezeigt, daß eine Kombination von Fruktose + Xylit, bzw. Glucose + Xylit zu keiner Beeinträchtigung des Gesamtsatzes von Fruktose bzw. Glucose führt. Nach Kombination von ^{14}C -Xylit mit Fruktose bzw. Glucose in einer Dosierung von 1,5 g/kg Schwein ergab sich eine beträchtliche Steigerung der Abatmung von $^{14}\text{CO}_2$.

Xylit wird im Rahmen seiner Verwertung teils der Glucosebildung, teils der Oxydation zugeführt. Die mit der vorliegenden Versuchsanordnung erzielten Ergebnisse lassen die Annahme zu, daß die Kombination von Xylit mit anderen Kohlenhydraten die oxydative Verwertung des Xylit auf Kosten der Umwandlung zu Glucose verbessert.

Wir danken der Jaques Pfrimmer-Gedächtnisstiftung, Erlangen, und der Fa. B. Braun, Melsungen, für die Hilfe bei der apparativen Ausrüstung und der Deutschen Laevosan-Gesellschaft C. F. Boehringer u. Soehne G.m.b.H. u. Co. KG für die Beschaffung der Testsubstanzen.

Literatur

- 1 Adlung, J., U. Ritter, H. Uthgenannt: Untersuchungen über den Glucoseumsatz und die Glucoseoxidation bei der Leberzirrhose. Dtsch. med. Wschr. 8 (1970) 401
- 2 Bässler, K. H., H. Bickel: The Use of Carbohydrates and their Combinations in Parenteral Nutrition. Symposium, London (29. 4. 1971 – 1. 5. 1971) im Druck.
- 3 Gebauer, H., F. Suttor: Ein Meßgerät zur kontinuierlichen Bestimmung der ^{14}C -Aktivität und CO_2 -Konzentration mit großflächigen Methandurchflußzählrohren. Atompraxis 2 (1966) 1
- 4 Halmagyi, M.: Metabolism, physiology and clinical use of pentoses and pentitols. Untersuchungen zum Xylitumsatz. Z. Ernährungsw. Suppl. 10 (im Druck)
- 5 Hollmann, S.: Trennung, Reinigung und Eigenschaften der mitochondrialen Xylit-Dehydrogenasen der Meerschweinchenleber. Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 317 (1960) 193
- 6 Igarashi, T., T. Shogii, H. Tanabe, H. Hashimoto, M. Kobayashi, T. Miyakawa, Y. Nakajima: Infusionsgeschwindigkeit und Verträglichkeit von Xylitlösungen. Z. Ernährungswissenschaft. Suppl. 10 (im Druck)
- 7 Krönert, E., E. Herzog, F. Wolf: Die unterschiedliche Verwertung ^{14}C -markierter Glukose und Fruktose bei Lebergesunden und Leberkranken. Med. u. Ernähr. 10 (1969) 31
- 8 Lang, K.: Biochemie der Ernährung. Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt (1970) 26

- 9 Müller, F., E. Strack, E. Kuhfahl, D. Dettmer: Der Stoffwechsel von Xylit bei normalen und alloxandiabetischen Kaninchen. Z. ges. exp. Med. 142 (1967) 338
- 10 Schmidt, B., M. Fingerhut, K. Lang: Über den Stoffwechsel von radioaktiv markiertem Xylit bei der Ratte. Klin. Wsch. 21 (1964) 1073
- 11 Touster, O., D. R. D. Shaw: Biochemistry of the acyclic polyols. Physiol. Rev. 42 (1962) 181

Prof. Dr. G. Berg, H. Böhles, Prof. Dr. F. Wolf
Medizinische Universitätsklinik
852 Erlangen, Krankenhausstraße 12

LEBENS LAUF

Ich wurde am 16. Juni 1946 als Sohn des Wirtschaftsprüfers Diplom-Volkswirt Hans Böhles und seiner Ehefrau Freyja Böhles, geb. Hellmold, in Nürnberg geboren.

1952 trat ich mit dem 6. Lebensjahr in die Volksschule Frauentorgraben in Nürnberg ein, die ich bis zur 5. Klasse besuchte.

Ab September 1957 war ich Schüler des Johann-Scharrer-Gymnasiums in Nürnberg, dessen Besuch ich 1966 mit dem Abitur abschloß.

Mit dem Wintersemester 1966/1967 begann ich an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg das Studium der Humanmedizin, das ich in allen 11 Semestern ohne Studienplatzwechsel in Erlangen ausgeführt habe.

Am 12. Juni 1972 habe ich das medizinische Staatsexamen mit der Note „sehr gut“ in allen Fächern bestanden.

